

Učestalost preinvazivnih i invazivnih lezija vrata maternice na području Našica

Incidence of preinvasive and invasive cervical lesions in Našice County

Ljiljana Pavlović¹, Dubravko Habek²

¹Dom zdravlja Našice, Ulica bana Jelačića 6, 31500, Našice, Hrvatska

¹Health center Našice, Ulica bana Jelačića 6, 31500, Našice, Croatia

²Klinika za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice „Sveti Duh“, Zagreb, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb, Hrvatska i Hrvatsko katoličko sveučilište Zagreb, Hrvatska

²Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital „Sveti Duh“, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb, Croatia and Croatian Catholic University, Zagreb, Croatia

Sažetak

Cilj je rada istražiti učestalost preinvazivnih i invazivnih lezija (PIL) vrata maternice na citodijagnostičkom materijalu područja Našica u razdoblju od 2007. do 2011. godine uz druge moguće čimbenike rizika. Retrospektivnim istraživanjem analizirana su 11843 citodijagnostička Papa testa: 479 nalaza (4,05 %) bilo je patoloških, a povišena incidencija bila je gotovo dvostruka u 2008. i 2009. godini. Uočljiva je najveća incidencija displazija lakoga stupnja (CIN I) s blagim nejednakim smanjenjem prema displazijama teškoga stupnja (CIN II-CIN III) uz rijetku pojavnost invazivnoga karcinoma (0,42.-0,43 %). No, važan je nalaz abnormalnih glandularnih stanica (AGC) u ukupnom citodijagnostičkom materijalu tijekom analiziranoga razdoblja (21,29 %), posebice u jednoj od dvije ambulanse gdje se rabila intenzivna antibiotska terapija u liječenju PIL (80 %:20 %). Iz rezultata može se zaključiti da postojanje i liječenje kolpitis (38 %) i agresivna i opetovana antibiotska terapija mogu biti bitni faktori rizika za PIL.

Ključne riječi: preinvazivne lezije • invazivne lezije • vrat maternice • antibioza • incidencija • Hrvatska

Kratki naslov: Incidencija i lezije cerviksa

Abstract

The aim was to investigate the incidence of preinvasive and invasive cervical lesions (PIL) in cytodiagnostic material for a period from 2007-2011 in addition to other possible risk factors in the area Našice. Retrospective study analyzed the 11,843 cytodiagnostic Pap test finds out of which 479 (4.05%) were abnormal, and increased incidence was almost double the 2008th and 2009th year. Noticeable is the largest incidence of low grade dysplasia (CIN I) with a slight and unequal decrease to the middle / high grade dysplasia (CIN II-CIN III) with the rare occurrence of invasive cancer (0.42.; -0.43%). However, a significant finding of abnormal glandular cells (AGC) in total cytodiagnostic material during the study period (21.29%), especially in one of the two infirmaries where intensive antibiotic therapy was used to treat the PIL (80%: 20%). From obtained results it can be concluded that the existence and treatment of colpitis (38%) and aggressive and repeated antibiotic therapy can be a significant risk factor for PIL.

Key words: preinvasive lesion • invasive lesion • cervix • incidence • antibiosis • Croatia

Running head: Incidence and Cervical lesions

Received July 13th 2015;

Accepted October 24th 2015;

Autor za korespondenciju/Corresponding author: Dubravko Habek, MD, PhD., assistant professor, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital „Sveti Duh“, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb, Croatia • Tel: +385 1 37 12 317 • E-mail: dubravko.habek@os.t-com.hr

Uvod / Introduction

Preinvazivne i invazivne lezije vrata maternice (PIL) posljednjih desetljeća dobivaju velik stručni i znanstveni interes i opseg publiciranih članaka. Nedvojbeno povezanost s infekcijom humanim-papiloma virusom (HPV) te načinom prijenosa, svrstava ih u spolno prenosive zarazne bolesti, a etiologija HPV-a u karcinogenezi potvrđena je istraživanjima. Incidencija je zaraze HPV-om u Europi i Sjedinjenim Američkim Državama u žena starosne dobi od 14 do 59. godina 26,8 %, a najveća je među ženama mlađe dobi, i to od 20. do 24. godine starosti. Smatra se da vrijeme od nastanka infekcije HPV-om po pojave raka vrata maternice iznosi od sedam do deset godina, a perzistitajuća infekcija HPV-om donosi 30 puta veći rizik za nastanak preinvazivnih lezija i 213 puta veći rizik nastanka invazivnog raka vrata maternice.

I infekcija drugim mikroorganizmima, posebice klamidijom i mikoplazmom, može pokrenuti proces onkogeneze i nastanka PIL-a. Progresija PIL-a rezultira invazivnim rakom vrata maternice od kojega godišnje u Republici Hrvatskoj [RH] umire oko 200 žena, dok je odnos između teške displazije (CIN III) i invazivnoga raka u 2011. godini u RH bio 2:1. Godišnje se u svijetu registrira oko 500 000 novooboljelih, a oko 270 000 žena umire, dok u Europi godišnje ima oko 65 000 slučajeva novootkrivenih slučajeva raka vrata maternice, od kojih umire oko 32 000 žena [1-6].

Stoga je javnozdravstveni i preventivni rad od velike važnosti, posebice u ginekološkim ordinacijama primarne zdravstvene zaštite [PZZ], kako bi se na vrijeme otkrila preinvazivna lezija te pravodobno i adekvatno liječila. U liječenju

preinvazivnih lezija vrata maternice koristile su se brojne metode, od agresivne antibiotske terapije, imunoterapije, kemoablativne metode, ekscizijske ili fulguracijske kirurške metode za odstranjenja inficiranog dijela vrata maternice. Cilj je ovoga rada istražiti učestalost preinvazivnih i invazivnih lezija vrata maternice isključivo na citodijagnostičkom materijalu ispitanika s područja grada (općine) Našica u razdoblju od 2007. do 2011. godine.

Materijal i metode / Materials and Methods

Za istraživanje dobivena je odgovarajuća dozvola etičkog povjerenstva Doma zdravlja Našice. Učinjeno je retrospektivno istraživanje u ginekološkim ambulantama Doma zdravlja Našice (ginekološke ordinacije sustava PZZ). U Kliničkom bolničkom centru [KBC] Osijek analizirana su 11.843 citodijagnostička (VCE) obriska po metodi Papanicolaou (Papa test). Istražen je broj uzetih obrisaka po godinama, zastupljenost atipija, učestalost PIL-a po dobnim skupinama, paritetu, anamnezi, vrsti ginekoloških operacija, uporabi kontracepcije, združenoj infekciji prema citološkom nalazu, metodama liječenja i slučajno otkriveni znatan nesrazmjer nalaza atipičnih glandularnih lezija u dvije ambulante [7]. Zbog velikoga uzorka i nejednakoga načina rada u ambulantama, mikrobiološka i virološka obrada nije bila potpuna, pa su stoga podaci statističke analize manjkavi.

Rezultati / Results

Od 11843 analizirana citodijagnostička Papa testa, 479 nalaza (4,05 %) bilo je patoloških, a povišena incidencija bila je

gotovo dvostruka u 2008. i 2009. godini. Iz tablice [tablica 1] uočljiva je najveća incidencija displazije lakoga stupnja (CIN I) s blagim nejednakim smanjenjem prema displazijama teškoga stupnja (CIN II-CIN III) uz rijetku pojavnost invazivnoga karcinoma (planocelularnog i adenokarcinoma). Statistički je bitan nalaz abnormalnih glandularnih stanica (AGC) u ukupnom citodijagnostičkom materijalu tijekom ispitivanja razdoblja, čak 21,29 %.

S obzirom na dob bolesnica, abnormalni nalaz papa testa odnosi se na godišta od 1960.-1996. godine (90,05 %), a ostalih 9,95 % odnosi se na poslijemenopauzalnu starosnu dob ispitanica. Razlika u odnosu nerotkinje vs. rotkinje iznosi 16 % : 48 %, što je statistički značajno ($p < 0,001$). U ispitivanoj skupini s patološkim nalazima, bez kontracepcije bila je 321 (67 %) bolesnica, oralnu hormonsku kontracepciju rabila je 121 (25,26 %), a intrauterini uložak 37 (7,74 %) bolesnica. Anamnestički podatci dokazupostojanje i liječenje kolpitisa u 183 (38 %) bolesnice, cervikalnoga polipa u 57 (12 %), i šiljastih kondiloma u šest bolesnica (1 %) koje su imale abnormalni nalaz papa testa. Iz iste skupine od 479 bolesnica s abnormalnim nalazima, kod njih 68 (14,20 %) učinjen je operacijski zahvat iz grane ginekologije, i to: 28 polipektomiju (41,18 %), 21 konizaciju (43,8 %) i 19 adnektomiju (27,94 %).

Na citološkim preparatima pronađena je miješana flora u 269 nalaza (56,16 %), a normalna flora (*Bacillus vaginalis*) u 138 (28,81 %). Gljivice su pronađene u 35 (7,39 %) bolesnica, i to *Gardnerella vaginalis* u 29 (6,05 %), a *Actinomyces* u 5 bolesnica (1,04 %). Prema citološkim nalazima, sumnjau postojanje infekcije klamidijom postoji kod 3 bolesnice (0,63 %). Tijekom istraživanja uočena je znatna razlika u postojanju atipičnih glandularnih stanica (AGC) u ispitivanom ma-

TABLICA [1] Zastupljenost pojedinih abnormalnih nalaza u citodijagnostičkom materijalu.

	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	Ukupno
CIN I	39 (40,63 %)	43 (33,59 %)	42 (37,17 %)	24 (34,78 %)	28 (38,36 %)	176 (36,74 %)
CIN II	6 (6,25 %)	6 (4,69 %)	8 (7,08 %)	4 (5,80 %)	9 (12,33 %)	33 (6,89 %)
CIN III	9 (9,37 %)	7 (5,47 %)	9 (7,96 %)	13 (18,84 %)	11 (15,07 %)	49 (10,23 %)
CIN I+HPV (koilocytosis)	9 (9,37 %)	16 (12,5 %)	15 (13,27 %)	13 (18,84 %)	16 (21,92 %)	69 (14,41 %)
CIS	1 (1,04 %)	3 (2,34 %)	1 (0,86 %)	-	2 (2,74 %)	7 (1,46 %)
ASCUS	9 (9,38 %)	10 (7,81 %)	13 (11,50 %)	6 (8,70 %)		38 (7,93 %)
AGC	21 (21,88 %)	41 (32,03 %)	25 (22,12 %)	9 (13,04 %)	6 (8,22 %)	102 (21,29 %)
Carcinoma planocellulare	1 (1,04 %)	1 (0,78 %)				2 (0,42 %)
Adenocarcinoma	1 (1,04 %)	1 (0,78 %)			1 (1,73 %)	3 (0,63 %)
Ukupno - postotak na ukupni broj papa testova	96 (3,30 %)	128 (6,01 %)	113 (6,01 %)	69 (3,18 %)	73 (2,66 %)	479 (4,05 %)

terijalu dviju ginekoloških ambulanti, i to 80 %: 20 %. ($p < 0,0001$) U prvoj skupini (1. ginekološke ambulante) primjećena je značajna i opetovana uporaba antibiotske sustavne i lokalne ginekološke terapije kombinacijom tetraciklina, metronidazola i antimikotika u liječenju upala i PIL-a, u odnosu na drugu ambulantu u kojoj je medikacija bila ciljana po antibiogramu, a perzistirajuće CIN II/CIN III lezije, po histološkoj i kolposkopskoj verifikaciji liječene su destruktivnim metodama [7].

Rasprava / Discussion

Do danas objavljene studije verificiraju da združena infekcija klamidijom može modificirati aktivnost HPV-a. Studija provedena u RH pokazuje da je 43% bolesnica s nalazom CIN I imalo združenu infekciju *ureaplasma urealyticum* i HPV-om, te klamidiju i ureaplasmu u 35 % uzetih i analiziranih obrisaka [4,9]. U uzorku od 3426 Papa testova, obrađenih i dijagnosticiranih u jednoj ginekološkoj poliklinici u gradu Zagrebu, nađeno je 270 (8%) patoloških nalaza [9]. U provedenom istraživanju incidencija iznosi 4,05 %. Možda je gotovo dvostruka razlika u učestalosti abnormalnih Papa testova u načinu života urbane (Zagreb) i ruralno-gradske (Našice) populacije. U prethodno publiciranoj studiji u RH (8) na 19450 obrisaka u vremenskom razdoblju od 1992. do 1995. godine verificiran je 1091 abnormalan nalaz (5,60 %), što predstavlja znatan porast u odnosu na razdoblje od 1977. do 1981. godine, kada je učestalost bila mala (0,9 %) u istoj zdravstvenoj ustanovi i istoj urbano-ruralnoj populaciji.

Danas je opće prihvaćeno da je 20-50% žena inficirano HPV-om, ali kod manjeg broja bolesnica dolazi do razvoja PIL-a [funkcija lokalnog i općeg imunosnog sustava]. Napominjemo da je incidencija CIN-a 50-80 % u visokorizičnih tipova HPV.

Pušenje, agresivna antibiotska terapija raznih organskih sustava, sustavne bolesti (npr. dijabetes) i imunodeficijencija uzrokuju poremećaje sustavnog i lokalnog cervikog vaginalnog imunološkog odgovora [10,11,12]. Studije starijeg datuma spominju agresivnu antibiozu kao moguću metodu ili pomoćni postupak za liječenje PIL-a i drugih genitalnih infekcija koje u trenutku počinjanja terapije nemaju verificirani uzročnik [13]. Recentne studije ne opravdavaju uporabu ovih metoda jer iste nisu znanstveno i klinički utemeljene [13,14].

Prema podatcima provedenog istraživanja zaključujemo da postojanje kolpitisa te agresivna i opetovana ili pak neracionalna profilaktična antibiotska terapija mogu biti čimbenici rizika za PIL. Svakako da mikrobiološkom i virološkom

evaluacijom promjena na stanicama u eksfolijativnoj citodijagnostici treba verificirati postojanje mikroorganizama (npr. klamidija, mikoplazme, ureaplasme) i HPV-a, posebice njegovu genotipizaciju, kako bi se daljnji dijagnostički i terapijski postupak mogao usmjeriti, posebice za kolposkopiju i patohistološku analizu.

Dokazano je da kirurška ili lokalna kemoekscizijska terapija jest metoda izbora za liječenje PIL-a, dok liječenje PIL-a antibioticima bez mikrobiološke verifikacije nema temelja u suvremenoj medicini [12,15,16].

Napomena autora: U nekim zdravstvenim ustanovama uporaba agresivne *ex juvantibus* antibiotske terapije, čini se, neće poboljšati citološku sliku vrata maternice, dapače, treba razmišljati i o Hipokratovoj uzrečici „*prvenstveno ne škoditi*“. Zaštitni rodnički ekosustav ne bi smjelo narušavati agresivnom antibiozom, već ciljanom terapijom prema uzročniku i antibiogramu, ako ona ima smisla.

Literatura/References

- [1] Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancer in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827-841.
- [2] Franco EL, Duarle-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 2001;164:1017-1025.
- [3] Incidencija raka u Hrvatskoj. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten br. 36., Zagreb, 2013.
- [4] Tamm H, Finan R. Cervicovaginal coinfections with human papillomavirus and chlamydia trachomatis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43:277-281.
- [5] Stanlex M. Immune response to human papillomavirus. *Vaccine* 2006;24:16-22.
- [6] Duggan MA. A review of natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Jpn J Cancer Chemother* 2002;29:176-193.
- [7] Pavlović Lj. Rak vrata maternice-spolno prenosiva bolest. Diplomski rad. Studij sestrinstva Visoke tehničke škole u Bjelovaru, 2013.
- [8] Habek D. Učestalost atipija vrata maternice na citodijagnostičkom materijalu. *Med Vjesn* 1996;28:57-59.
- [9] Vidović-Geiger L, Jendriš-Škrlić E. Pojavnost Chlamydia trachomatis i Ureaplasma urealyticum u žena s preinvazivnim lezijama. *Infekto- loški glasnik* 2010;30:111-116.
- [10] Pearlstone AC, Grigsby PY, Mutch A. High rates of atypical cervical cytology; occurrence and clinical significance. *Obstet Gynecol* 1992;80:191-195.
- [11] Raffle AE, Alden B, Mackenzie EF. Detection rates for abnormal cervical smears: what are we screening for? *Lancet* 1995;345:1469-1473.
- [12] Friese K, Schäfer A, Hof H. Infektionskrankheiten in Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer Verlag 2003; 95-115.
- [13] Singer A, Jordan JA. The management of premalignant cervical disease. *Clin Obstet Gynaecol* 1978;629-57.
- [14] Vogelmann RS, Craig WA. Postantibiotic effects. *J Antimicrob Chemo* 1985;15:37.
- [15] Habek D. Ginekologija i porodništvo. Medicinska naklada Zagreb, 2013.
- [16] Pastorek JG II. Obstetric and gynecologic infections disease. Raven Press New York, 1994.